

Cefotaxime の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡 辺 彰・青 沼 清 一・富 樫 秀 生
佐々木 昌 子・大 泉 耕太郎・今 野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime に関して抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

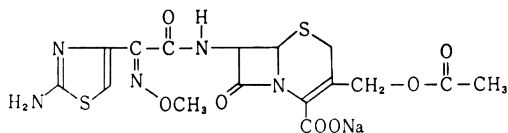
Staphylococcus aureus に対する MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり Sulbenicillin (SBPC) より 5 段階優れているが Cefazolin (CEZ) より 2 段階劣る。*Escherichia coli* に対する MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ にあり CEZ, SBPC, Dibekacin (DKB), Amikacin (AMK) のいずれの薬剤よりもはるかに優れた抗菌力を示した。*Klebsiella pneumoniae* に対する MIC のピークは $0.025 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下にあり、検討した 29 株中 27 株までが $0.39 \mu\text{g/ml}$ およびそれ以下で発育を阻止された。*Enterobacter cloacae* 7 株中 6 株が本剤の $0.39 \mu\text{g/ml}$ およびそれ以下の濃度で発育を阻止された。*Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC のピークは $25 \mu\text{g/ml}$ にあり、AMK より 3 段階劣るが SBPC より 4 段階以上優れている。*Acinetobacter calcoaceticus* に対する MIC の分布は *Pseudomonas aeruginosa* の場合とほぼ同じである。

呼吸器感染症 8 例において Cefotaxime の臨床効果を検討した。1 日量 2～4 g の投与で著効 1 例、有効 6 例、無効 1 例という結果が得られた。臨床効果判定を保留した 3 例を含めた 11 例に本剤を投与し、2 例で一過性の GOT, GPT 上昇がみられ、うち 1 例では drug fever と白血球数減少および血小板数減少を伴ない、いずれも投与終了後には正常化した。

（つづき）

Cefotaxime (HR 756, CTX) は、ドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社で共同開発された新しい cephalosporin 系抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示すように 7 位側鎖にアミノチアゾリル核と syn-メトキシイミノ基を有しており、グラム陰性桿菌に対して従来の cephalosporin 剤の数十倍の抗菌力を有し、また抗菌スペクトラムも *Haemophilus influenzae*, indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, さらに *Pseudomonas aeruginosa* にまで拡大されており、 β -lactamase に対してもはるかに安定である、とされる^{1,9,10,11)}。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



私共の研究の対象である呼吸器疾患の分野でも種々のグラム陰性桿菌による難治性感染症が増加する傾向にあり、これらに対する本剤の有用性が期待されるが、今回本剤の臨床分離株に対する抗菌力を測定し、さらに呼吸器感染症における本剤の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討する機会を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 実験方法

日本化学療法学会標準法に準じて、主に喀痰由来の臨床分離株を対象として Cefotaxime の MIC を測定して Cefazolin (CEZ), Sulbenicillin (SBPC), Dibekacin (DKB), Amikacin (AMK) の成績と比較検討した。対象とした菌は *Staphylococcus aureus* 20 株, *Escherichia coli* 15 株, *Klebsiella pneumoniae* 29 株, *Enterobacter cloacae* 7 株, *Pseudomonas aeruginosa* 26 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 6 株の計 103 株である。この 103 株を Trypticase soy broth (BBL) で 37°C , 20 時間培養し、その 100 倍希釈液をマイクロプランターによる方法で各濃度段階の各薬剤を含む Heart infusion agar (栄研) 上に接種して 37°C 20 時間培養後にコロニーの有無により感受性を判定した (寒天平板希釈法)。なお薬剤の希釈段階は 0.025, 0.05, …, 100, 200 $\mu\text{g/ml}$ の 14 段階とした。

2. 成績

1) *Staphylococcus aureus* に対する成績を Fig. 2, Fig. 6 に示した。Cefotaxime の MIC は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり SBPC より 5 段階優れているが CEZ より 2 段階劣る。

2) *Escherichia coli* に対する成績を Fig. 3, Fig. 7 に

Fig. 2 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Staphylococcus aureus* to cefotaxime and other antibiotics

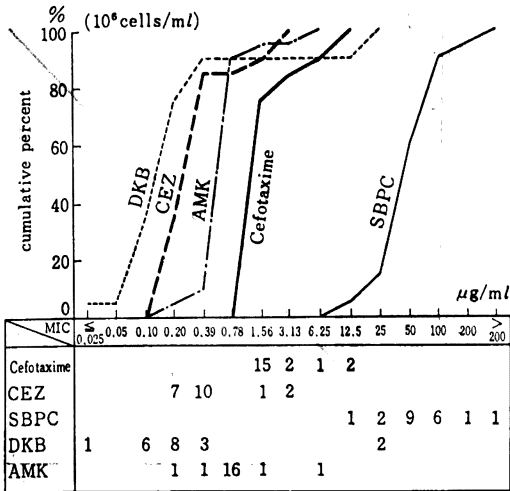


Fig. 3 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Escherichia coli* to cefotaxime and other antibiotics

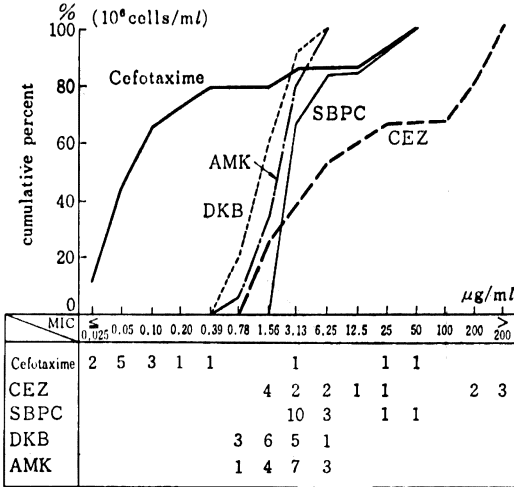


Fig. 4 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Klebsiella pneumoniae* to cefotaxime and other antibiotics

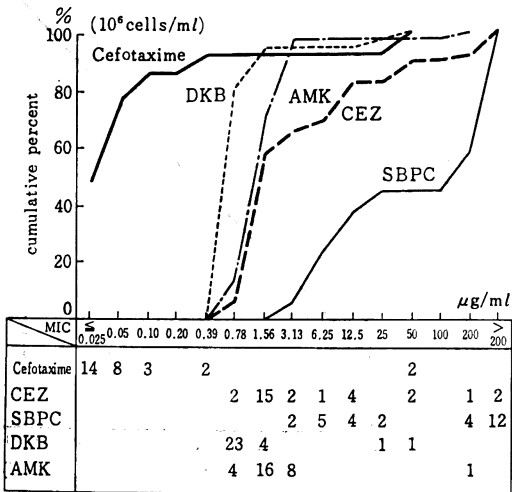
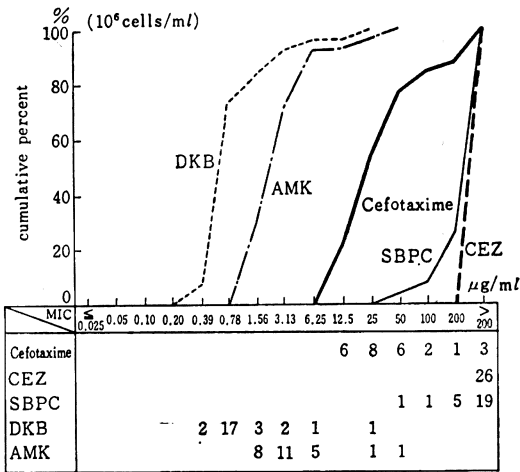


Fig. 5 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Pseudomonas aeruginosa* to cefotaxime and other antibiotics



示した。Cefotaxime の MIC は $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ にあり対照のいずれの薬剤よりもはるかに優れた抗菌力を示した。CEZ との感受性相関の分布を検討すると、CEZ 耐性株に対しては本剤の抗菌力も若干弱くなってくる傾向を認める。

3) *Klebsiella pneumoniae* に対する成績を Fig. 4, 8 に示した。Cefotaxime の MIC は $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ にあり、29 株中 27 株までが $0.39 \mu\text{g/ml}$ およびそれ以下で発育を阻止された。対照のいずれの薬剤よりもはるかに優れた抗菌力を示しているが、CEZ との感受性相関の分布は

Escherichia coli の場合と近似している。

4) *Enterobacter cloacae* に対する成績を Table 1, Fig. 9 に示した。Cefotaxime は 7 株中 6 株を $0.39 \mu\text{g/ml}$ およびそれ以下で発育を阻止し、CEZ, SBPC はもちろん DKB, AMK よりもかなり優れていた。 β -lactamase に対する本剤の安定性を示す、と考えられる。

5) *Pseudomonas aeruginosa* に対する成績を Fig. 5, Fig. 10, Fig. 11 に示した。Cefotaxime の MIC は $12.5 \sim >200 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $25 \mu\text{g/ml}$ にあり 26 株中 20 株が $50 \mu\text{g/ml}$ およびそれ以下で発育を阻止された。AMK より 3 段階劣るが SBPC より 4

Fig. 6 Correlation between cefotaxime and cefazolin
Staphylococcus aureus 20 strains

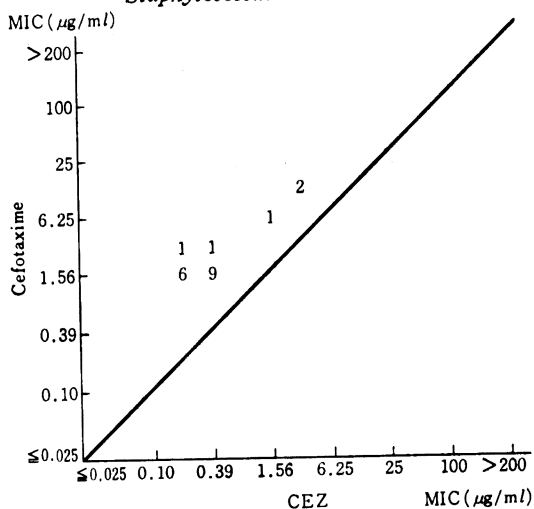


Fig. 7 Correlation between cefotaxime and cefazolin
Escherichia coli 15 strains

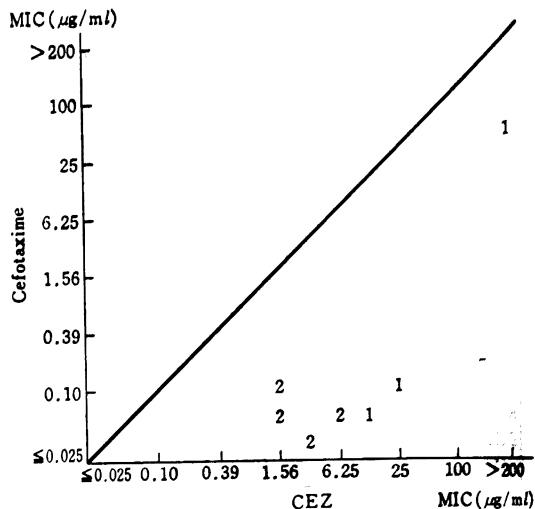


Fig. 8 Correlation between cefotaxime and cefazolin
Klebsiella pneumoniae 29 strains

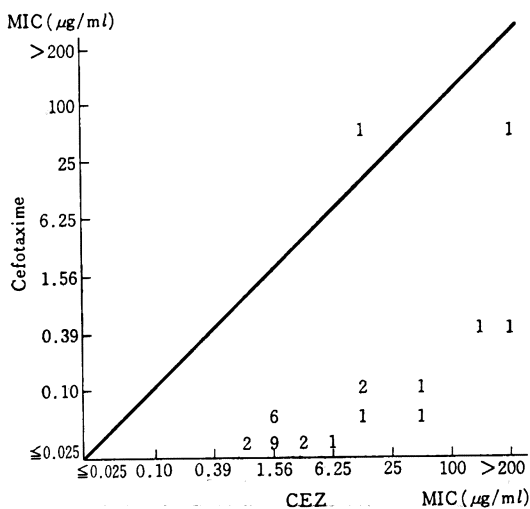


Fig. 9 Correlation between cefotaxime and cefazolin
Enterobacter cloacae 7 strains

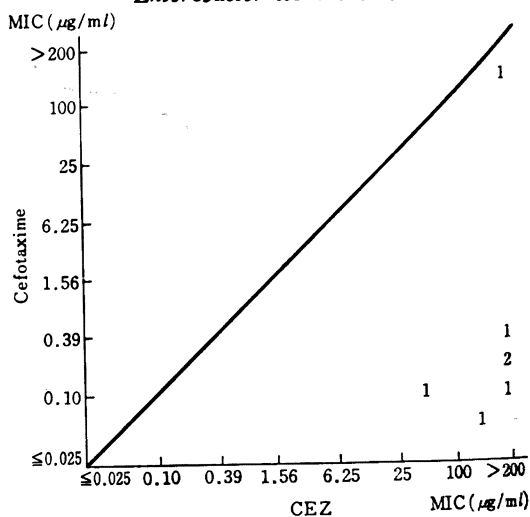


Table 1 Sensitivity distribution of *Enterobacter cloacae* to cefotaxime and other antibiotics

	MIC (μg/ml)													
	0.025≤	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>200
Cefotaxime		1	2	2	1									1
CEZ												1		1
SBPC								3	1	1	2			
DKB						7								
AMK						6	1							

(10⁶ cells/ml)

Table 2 Sensitivity distribution of *Acinetobacter calcoaceticus* to cefotaxime and other antibiotics

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
	$0.025 \leq$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefotaxime					1					1	1		1	2	6
CEZ															
SBPC										1		1	4		
DKB								2	1	1	2				
AMK								2	2					2	

(10⁸ cells/ml)

Fig. 10 Correlation between cefotaxime and cefazolin

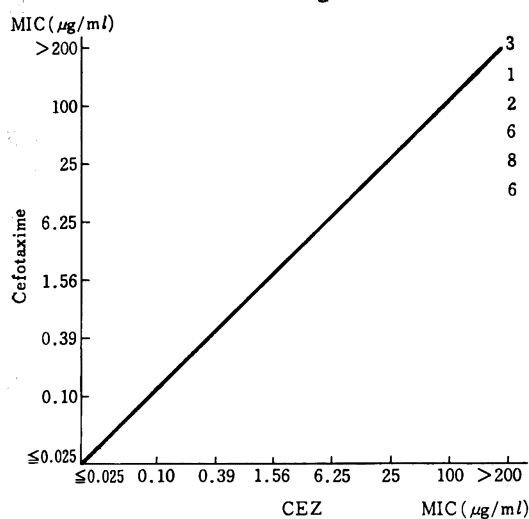
Pseudomonas aeruginosa 26 strains

Fig. 12 Correlation between cefotaxime and cefazolin

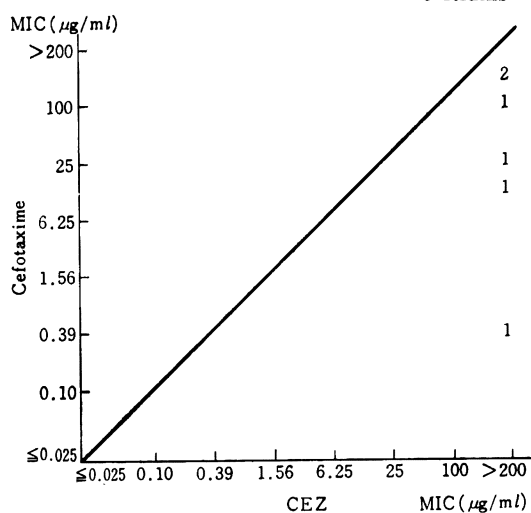
Acinetobacter calcoaceticus 6 strains

Fig. 11 Correlation between cefotaxime and dibekacin

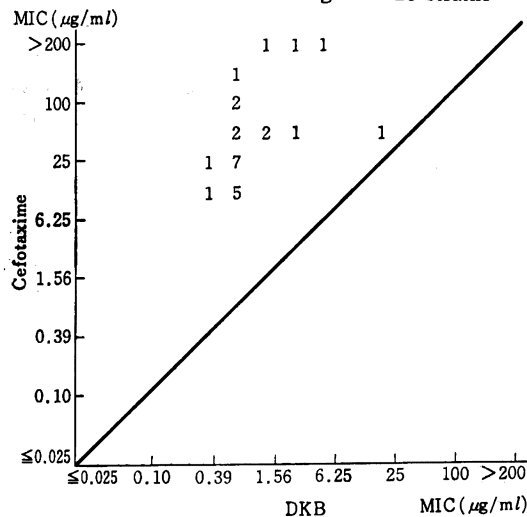
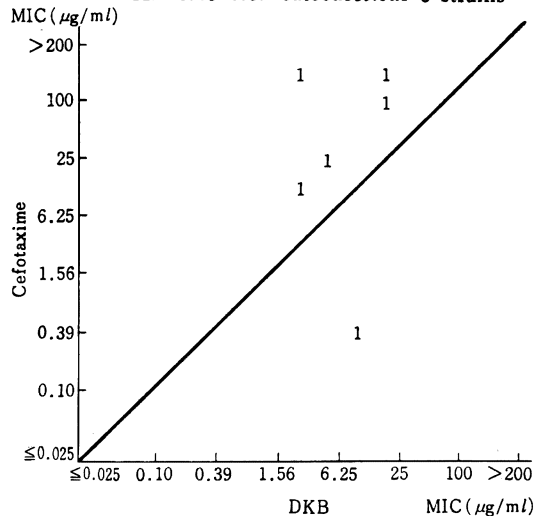
Pseudomonas aeruginosa 26 strains

Fig. 13 Correlation between cefotaxime and dibekacin

Acinetobacter calcoaceticus 6 strains

段階以上優れている。

6) *Acinetobacter calcoaceticus* に対する成績を Table 2, Fig. 12, Fig. 13 に示した。対象株数が少数だが、本剤も他の薬剤も、同じブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌である *Pseudomonas aeruginosa* の場合と似たような MIC の分布を示している。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法

11 例に Cefotaxime を投与したがうち 8 例で効果判定を行ない、残りの 3 例は効果判定を保留した。副作用の検討は 11 例全例について行った。

効果判定を行った呼吸器感染症 8 例の内訳は肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、肺結核混合感染 2 例、肺癌 2 次感染 1 例である。年齢分布は 40 歳から 80 歳、平均 61.9 歳であり、性別は男 7 例、女 1 例である。投与方法は全例で 1 日 2 回の分割点滴静注を行い、1 日量 2 g が 4 例、4 g が 3 例、2 g で開始して 4 日目から 4 g に増量した例が 1 例である。投与日数は 7 日から 25 日、平均 14.3 日、総投与量は 14 g から 100 g、平均 41.6 g である。

効果判定を保留した 3 例は不明熱、肺結核、肺癌が各 1 例ずつである。不明熱は中心静脈カテーテル留置後に合併した発熱であり、敗血症を疑ったが動脈血培養は陰性だった。本剤の投与により赤沈値亢進、白血球数増多は改善したが、 γ -globulin 製剤投与後によりのみ解熱が得られているため効果判定を保留した。肺結核、肺癌各 1 例は本剤投与開始後に確定診断を得て投与を中止しており、いずれも一般細菌による感染はなかったものと判断した例である。

全 11 例における年齢分布は 40 歳から 80 歳、平均 63.6 歳であり、性別は男 9 例、女 2 例である。投与方法は全例で 1 日 2 回の分割点滴静注を行ない、1 日量 2 g が 4 例、4 g が 5 例、2 g で開始して 4 日目および 10 日目に 4 g に増量した例が各々 1 例ずつである。投与日数は 6 日から 25 日、平均 14.1 日であり、総投与量は 14 g から 100 g、平均 43.4 g である。

2. 有効性判定の基準

臨床効果の判定には、臨床所見（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、胸部ラ音等）および検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線写真所見等）の改善を目標としたが、私共は判定の基準を概ね次のように設定している。

著効；喀痰中から病原菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効；喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、

臨床症状の改善が投与開始 1 週間以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効；細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または、細菌学的な効果はなかったが投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。無効；細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3. 成績

成績の概要を Table 3 に示した。

Cefotaxime の効果判定を行なった 8 例の臨床効果の内訳は著効 1 例、有効 6 例、やや有効 0、無効 1 例で、有効以上の改善率は 8 例中 7 例、87.5% である。無効例は肺結核混合感染の 1 例で、本剤の投与中止後他の種々の薬剤に切替えてもなかなか改善が得られなかった例である。

8 例における細菌学的効果を Table 4 に示した。本剤投与前の喀痰分離菌は *Streptococcus pneumoniae* 3 株、*Haemophilus influenzae* 2 株、*Escherichia coli* 1 株の計 6 株を数え、他は常在菌のみであった。本剤投与により菌消失 5 株（うち 2 株は他の病原性菌へ交代している）、菌数減少 1 株（*Escherichia coli*）という成績が得られた。

基礎疾患の内容に従って臨床効果を検討した成績を Table 5 に示した。症例数が少ないため詳しい分析は難しいが、単純な急性炎症に対しても、難治性疾患に伴う感染にも良好な治療効果を示している。

以下に各症例の経過概要、臨床効果判定について簡単に記す。

症例 1 61 歳 女 43 kg 肺炎

3 週間前から咳嗽、喀痰、37°C 台発熱が続き、市販の感冒薬を服用しても軽快せず当科を受診した。胸部レ線陰影等から肺炎と診断し、本剤の 1 日量 2 g の投与を開始した。投与開始当日から解熱が得られ、3 日後には咳嗽、喀痰の消失をみた。赤沈値、白血球数の正常化、胸部ラ音の消失、喀痰分離菌（*Streptococcus pneumoniae*）の消失を得て著効と判定した。

症例 2 40 歳 男 52 kg 肺炎

10 日前から 38°C 発熱、咳嗽、喀痰、右胸痛が出現し肺炎として入院した。喀痰から *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* を分離し、本剤の投与を開始して発熱、咳嗽、喀痰、胸痛の軽快が得られ有効と判定した。しかし本剤の投与終了後 Aminobenzylpenicillin (ABPC) に切替えてからはより著明な改善が得られている。

症例 3 80 歳 男 50 kg 肺炎 慢性腎炎

5 年前から慢性腎炎を指摘され、2 年前から肺炎を数

Table 3 Therapeutic effect of cefotaxime

Table 3 Therapeutic effect of cefotaxime											
No.	Age	Sex	B. W.* (kg)	Diagnosis	Daily dose(g) × days	Organism isolated before ↓ after	Clinical responses			Side effect	Clinical effect
							fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)		
1	61	F	43	Pneumonia	2×7	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ (-)	37.0 ↓ 36.8	121 ↓ 54	8,700 ↓ 6,700	(-)	Excellent
2	40	M	52	Pneumonia	4×9	<i>S. pneumoniae</i> (###) <i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.5 ↓ 36.5	35 ↓ 13	11,500 ↓ 11,500	GOT ↑ GPT ↑	Good
3	80	M	50	Pneumonia Chr. nephritis	2×14 ↓ 1×5	not determined ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.8	83 ↓ 25	14,700 ↓ 4,800	(-)	Good
4	42	M	65	Pneumonia Bronchiectasis	2×18	normal flora ↓ normal flora	39.0 ↓ 36.8	10 ↓ 6	5,300 ↓ 4,200	(-)	Good
5	65	M	52	Lung abscess	4×13	normal flora ↓ normal flora	36.5 ↓ 36.5	116 ↓ 48	9,200 ↓ 5,200	(-)	Good
6	71	M	49	Pulm. tbc. Secondary infection	2×3 ↓ 4×4	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	37.0 ↓ 37.5	71 ↓ 79	19,500 ↓ 17,300	(-)	Poor
7	73	M	59	Pulm. tbc. Secondary infection	4×25	<i>E. coli</i> (##) ↓ <i>E. coli</i> (##)	36.8 ↓ 36.8	42 ↓ 18	5,500 ↓ 5,500	(-)	Good
8	63	M	51	Lung cancer Secondary infection	2×15	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ (-)	37.2 ↓ 36.8	18 ↓ 11	9,200 ↓ 6,200	(-)	Good
9	79	M	66	Fever unknown origin	4×6	Blood culture (-) ↓ (-)	38.5 ↓ 36.8	101 ↓ 60	10,800 ↓ 9,500	(-)	not evaluated
10	64	M	52	Pulm. tbc.	2×14	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	37.0 ↓ 37.0	92 ↓ 81	7,400 ↓ 5,800	(-)	not evaluated
11	62	F	54	Lung cancer	4×21	<i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (##)	37.0 ↓ 38.2	35 ↓ 37	4,900 ↓ 2,100	drug fever leukopenia GOT ↑, GPT ↑	not evaluated

*B, W. =Body weight

Table 4 Bacteriological responses to cefotaxime in respiratory tract infections

	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (1)*			3
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1)*			2
<i>Escherichia coli</i>		1		1
Total	5 (2)*	1	0	6

() * ; colonization

Table 5 Therapeutic effect of cefotaxime (Summary)

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	1	1			2
Pneumonia (with basal disease)		2			2
Lung abscess		1			1
Secondary infection of pulm. tbc.		1		1	2
Secondary infection of lung cancer		1			1
Total	1	6	0	1	8

回くり返していた。今回は 10 日前から咳嗽、喀痰、呼吸困難、チアノーゼが出現、当科に入院した。起炎菌の分離は得られなかったが本剤投与により上記症状の著明改善、赤沈値と白血球数の改善、胸部レ線写真所見の正常化が得られて有効と判定した。

症例 4 42 歳 男 65 kg 肺炎 気管支拡張症

8 日前から中等量の喀血があり、止血剤等と共に Amoxycillin (AMPC) 1.0 g の分 4 投与を受けていた。2 日前に気管支造影検査を施行後 39°C におよぶ発熱が出現し、胸部レ線写真でも左下肺野に広汎な浸潤影が出現した。AMPC の内服を続けても解熱しないため、本剤の 1 日量 2 g の投与に切替えた。投与開始翌日から血痰喀出はみられなくなり、3～5 日で胸部ラ音、発熱、胸部レ線陰影等も正常化した。喀痰から有意の菌を検出することはできなかったが有効と判定した。

症例 5 65 歳 男 52 kg 肺化膿症

1 ヶ月前から急激な悪寒、戦慄、40°C 発熱の出現が数回あり、2 日前に某医を受診して抗生物質（内容不明）を投与されてから当科に紹介された。胸部レ線写真で左上肺野に空洞を有する浸潤影があり、下肺野にも浸潤影があった。本剤投与後、咳嗽、喀痰の著明改善が得られ、胸部レ線写真所見、赤沈値、白血球数、CRP 等も著明に改善したが、起炎菌の分離が得られず有効と判定した。

症例 6 71 歳 男 49 kg 肺結核混合感染

1 ヶ月前から咳嗽、喀痰、38°C 発熱が出現して当科

に入院した。喀痰で結核菌の塗沫染色は陰性であり、培養を続ける一方で本剤の投与を開始した。喀痰から *Streptococcus pneumoniae* を分離したが、本剤を 2 g/日から 4 g/日に増量投与しても効果は得られず、胸部レ線写真も悪化し無効と判定して 7 日間で投与を中止した。その後抗結核剤と共に一般抗生剤の併用投与を行なったがなかなか改善が得られず種々の抗生物質を投与している。結核菌培養の結果は後に陽性と判明した。

症例 7 73 歳 男 59 kg 肺結核混合感染

25 年前から肺結核として入退院をくり返していた。2 ヶ月前から次第に咳嗽、喀痰、呼吸困難が増強して上記診断で入院した。Cephalothin (CET) 6 g/日の 3 週間の投与である程度の改善が得られたが、喀痰分離菌の *Escherichia coli* が全く減少しない (10^6 /ml 程度) ため本剤の投与に切替えた。喀痰量、赤沈値、胸部レ線写真所見などいずれも改善が得られ有効と判定した。喀痰中の *Escherichia coli* は消失していたが、2 日間の外泊期間中本剤の投与を中止したところ、帰院後の喀痰中に再び 10^7 /ml 程度に検出された。

症例 8 63 歳 男 51 kg 肺癌 2 次感染

1 ヶ月前の住民検診で胸部異常陰影を指摘されて当科を受診し、肺癌 (Large cell ca.) として入院した。入院直前から微熱、咳嗽、喀痰があり、白血球数増多と喀痰から *Haemophilus influenzae* の検出が得られた。本剤の 1 日量 2 g の投与を開始して咳嗽、喀痰の軽減、白血球数正常化、*Haemophilus influenzae* の消失が得

Table 6 Haematological findings before and after administration of cefotaxime

No.	Age	B. W. * (kg)	Daily dose (g) × days	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosinophils (%)	Plt (× 10 ⁴ /mm ³)
1	61	43	2 × 7	424 → 415	13.6 → 13.2	42 → 41	8,700 → 6,700	3 → 2	22 → 22
2	40	52	4 × 9	474 → 467	15.5 → 15.2	46 → 46	11,500 → 11,500	2 → 3	26 → 33
3	80	50	2 × 14 ↓ 1 × 5	364 → 308	10.9 → 10.1	35 → 30	14,700 → 4,800	1 → 3	N. D. ** → 20
4	42	65	2 × 18	353 → 426	10.8 → 13.8	34 → 42	5,300 → 4,200	2 → 3	15 → 16
5	65	52	4 × 13	359 → 417	11.4 → 12.4	33 → 38	9,200 → 5,200	0 → 3	N. D. ** → N. D. **
6	71	49	2 × 3 ↓ 4 × 7	408 → 409	13.6 → 12.7	40 → 40	19,500 → 17,300	1 → 2	N. D. ** → N. D. **
7	73	59	4 × 25	378 → 406	11.9 → 12.7	38 → 40	5,500 → 5,500	5 → 3	24 → 24
8	63	51	2 × 15	494 → 443	16.0 → 14.6	49 → 43	9,200 → 6,200	3 → 3	20 → N. D. **
9	79	66	4 × 6	272 → 337	7.6 → 10.4	26 → 33	10,800 → 9,500	2 → 0	12 → 15
10	64	52	2 × 14	296 → 359	9.4 → 10.7	29 → 35	7,400 → 5,800	2 → 2	31 → 29
11	62	54	4 × 21	388 → 407	12.3 → 12.5	38 → 40	4,900 → 2,100	0 → 3	18 → 8

*B. W. = Body weight **N. D. = not determined

Table 7 Hepatic functions and renal functions before and after administration of cefotaxime

No.	Age	B. W. * (kg)	Daily dose (g) × days	GOT (7~25 IU/L)	GPT (4~26 IU/L)	Al-p (20~80 IU/L)	BUN (8~20 mg/ml)	s-Creatinine (0.8~1.7 mg/ml)
1	61	43	2×7	27 → 14	75 → 29	147 → 86	13.8 → 15.3	0.7 → 1.0
2	40	52	4×9	11 → 31	11 → 32	41 → 42	10.6 → 10.7	1.2 → 0.9
3	80	50	2×14 ↓ 1×5	18 → 13	14 → 13	42 → 33	44.4 → 26.0	2.5 → 1.8
4	42	65	2×18	22 → 71	34 → 87	51 → 45	12.7 → 12.3	0.9 → 0.9
5	65	52	4×13	34 → 24	60 → 22	198 → 90	10.4 → 17.9	0.9 → 0.9
6	71	49	2×3 ↓ 4×7	49 → 20	49 → 24	72 → 63	27.0 → 18.6	1.0 → 0.9
7	73	59	4×25	24 → 25	34 → 16	87 → 56	12.0 → 14.4	0.7 → 0.9
8	63	51	2×15	11 → 14	13 → 25	50 → 47	10.4 → 9.5	1.0 → 0.8
9	79	66	4×6	18 → 7	18 → 6	39 → 68	28.3 → 16.2	3.2 → 1.0
10	64	52	2×14	11 → 9	11 → 11	24 → 33	24.0 → 12.5	1.3 → 1.1
11	62	54	4×21	20 → 45	20 → 43	53 → 57	23.1 → 18.3	0.9 → 0.8

*B. W. = Body weight

られて有効と判定した。

4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。臨床検査成績の推移を Table 6 および Table 7 に示した。

本剤を投与した 11 例のうち発疹等の皮膚症状や胃腸障害を訴えた例はなかった。臨床検査成績の変動では、2 例において GOT, GPT の一過性の上昇を認め、うち 1 例では drug fever と白血球数減少 ($4,900/\text{mm}^3 \rightarrow 2,100/\text{mm}^3$) および血小板数減少 ($18 \times 10^4/\text{mm}^3 \rightarrow 8 \times 10^4/\text{mm}^3$) を伴った。いずれも投与終了後には正常化した。本剤による副作用と考えられる。なお症例 4 における GOT, GPT の上昇は本剤との関連性はないものと考えられた。

III. 考 察

抗生物質の発展および種々の補助療法の進歩で呼吸器感染症の分野でも難治性感染症の治療効果が改善されつつある。それに伴ない起炎菌の構成も変化がみられる。私共の成績では、東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院における 1977 年の 1 年間の全分離細菌 (potential pathogen に限る) 3094 株のうちグラム陰性菌は 1,857 株を占め、その約 1/3 強の 641 株は *Klebsiella* sp. である。次いで *Pseudomonas aeruginosa* 291 株が多いが、これに次ぐものは *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. 等の腸内細菌科である。この傾向は喀痰分離菌のみに対象を絞ってもほぼ同じであり、喀痰分離菌全 2,317 株の内訳は、*Streptococcus pneumoniae* 38.8%, *Klebsiella* sp. 25.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 8.0%, *Enterobacter* sp. 7.7%, *Escherichia coli* 5.6%, *Haemophilus influenzae* 4.4%, *Staphylococcus aureus* 2.2%, *Proteus* sp. 1.4% その他となっている。

Pseudomonas aeruginosa の増加傾向は最近鈍っており、これは抗緑膿菌作用を有する半合成ペニシリンあるいはアミノ配糖体系の抗生物質の最近の進歩によるものと思われる。これに対し腸内細菌科では *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. 等の従来多く検出された菌種の他に、 β -lactamase 産生能の強い *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Proteus* sp., *Serratia* sp. などの従来の cephalosporin 剤に耐性の菌種が増加する傾向にある。

臨床例の分析からも同様の傾向がみられる。単純な急性肺炎でも治療の途中で菌交代症を起して再増悪することがあるが、この場合の菌交代症の起炎菌は *Klebsiella pneumoniae*, あるいは *Pseudomonas aeruginosa* 等にとどまる^{2,3,4)}。ところが compromised host, 例えば

肺癌患者に合併した感染では、これら従来の菌種の他に多彩な菌種が起炎菌となる傾向がみられる⁵⁾。この中では *Serratia* sp. の持つ意義は大きく、肺癌患者における *Serratia* 感染はそのまま terminal infection となる確率が非常に高い⁶⁾。

これに関して、肺癌患者における感染合併の予後に与える影響について検討してみたい。私共の経験した肺癌 2 次感染例 152 例 (いずれも肺癌臨床病期分類で Stage III, IV が大部分である)。の検討⁷⁾では、感染に対する化学療法が奏効しない場合には約 3 週間で半数が死亡する。逆に感染を軽快せしめた場合にはその後、癌化学療法、放射線照射療法などの導入が可能となることもあって予後はかなり改善され、1/2 生存は 3 カ月まで延長する。さらに感染非合併例はより長期の予後が期待できる。すなわち肺癌患者における予後を規定する最大の因子は、癌化学療法などの抗癌療法そのものと共に感染合併の有無とその治療効果であることを示している。

以上のような難治性呼吸器感染症に対する化学療法の基本として私共は従来、通常の腸内細菌科の菌種に対してはアミノ配糖体系抗生物質と主に Cefazolin (CEZ) の併用投与を行っている⁷⁾。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CB-PC) と主に Dibekacin (DKB) または Amikacin (A-MK) の併用投与を行ない^{7,8)}、*Serratia* sp. の場合は更に新鮮血あるいは濃厚白血球、顆粒球の輸注を必らず併用するようにしている⁹⁾。

しかしこのような対応を行なってもまだまだ治療効果は不十分であり、また従来の抗生物質に耐性を有する新しい菌種が増加してくる傾向は更に続くものと思われる。より広汎な抗菌スペクトラムとより強い抗菌力を有する新しい抗生物質の開発が必要不可欠かつ急務となってくる。

私共は今回、Cefotaxime の抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果を検討する機会を得た。本剤の特徴は従来の cephalosporin 系抗生物質に比しより強力な抗菌力と拡大された抗菌スペクトラムであり、これは主に β -lactamase に対する強い安定性によってもたらされているものと考えられる⁹⁾。

今回の *Enterobacter cloacae* の臨床分離株は 7 株と少なかったが、そのうち 6 株の発育を $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ およびそれ以下で阻止しており、これは従来の薬剤はもちろん、 β -lactamase に対する安定性を目標として開発された薬剤の中でもより強い安定が得られているものと思われる。

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* などに対する抗菌力も従来の薬剤の数十〜数百倍に達しており、

これまで私共が経験した薬剤の中では最も強い抗菌力を有している。また *Pseudomonas aeruginosa* に対してもアミノ配糖体系抗生物質よりは劣るものの Sulbenicillin (SBPC) より4段階以上優れており、ある程度期待してもよいものと思われる。

私共の臨床使用例は症例数も少なく、喀痰分離菌も先に述べたようにグラム陰性桿菌の検出数が少ないため種々の分析は難しいが、単純な急性肺炎にも、基礎疾患を有する難治性感染症にも良好な臨床効果を示した、と言える。今後さらに種々のグラム陰性桿菌感染症に対する臨床効果を検討していく必要があるものと考ええる。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ Cefotaxime (HR 756)。1979
- 2) 渡辺彰, 斎藤園子, 大泉耕太郎, 今野淳: 高齢者肺炎における菌交代現象と菌交代症。第 24 回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集: 17, 1977
- 3) 今野淳, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺彰: 最近の高年者肺炎の特徴。最新医学, 33: 2511~2519, 1978
- 4) 今野淳, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 斎藤園子, 渡辺彰, 富樫秀生, 青沼清一: 最近の高年者肺炎——菌交代症および基礎疾患の重要性について——。日本医事新報, 2813: 25~30, 1978
- 5) 今野淳, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 中井祐之, 小犬丸貞裕, 鈴木修治: 肺癌に合併する呼吸器感染症の意義。「肺癌」投稿中
- 6) 青沼清一, 渡辺彰, 佐々木昌子, 富樫秀生, 大泉耕太郎, 今野淳: 菌交代症としてのセラチアによる呼吸器感染症の誘因と予後について。第 19 回日本胸部疾患学会抄録集: R-35, 1979
- 7) 佐々木昌子, 今野淳: 新鮮患者分離菌に対する Sulbenicillin, Cefazolin と Aminoglycoside の併用効果について。日本臨牀, 34: 20~26, 1976
- 8) 佐々木昌子, 渡辺彰, 今野淳: Beta-lactam 系抗生物質と aminoglycoside の併用効果——難治性呼吸器感染症における Sulfobenzyl-PC (SBPC) と 3', 4'-Dideoxy-kanamycin B (DKB) の使用経験。第 25 回日本化学療法学会総会抄録集: 91, 1977
- 9) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 273~281, 1979
- 10) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn* isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 749~754, 1978
- 11) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLDS: Cefotaxime (HR 756) a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. J. Antimicrob. Chemother. 4: 437~444, 1978

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND THERAPEUTIC EFFECT ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS OF CEFOTAXIME

AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA, HIDEO TOGASHI,

MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer,
Tohoku University

In vitro antimicrobial activities of cefotaxime (HR 756, CTX), a new cephalosporin derivative, against clinically isolated gram-negative bacilli were examined and its clinical efficacy on respiratory tract infections was evaluated.

The peak of distribution of the minimum inhibitory concentrations of cefotaxime against patient strains of *Staphylococcus aureus* was found at 1.56 $\mu\text{g/ml}$, and this value was five fold lower than that of sulbenicillin (SBPC) and two fold higher than that of cefazolin (CEZ).

Against patient strains of *Escherichia coli* the peak of distribution of MICs of the drug was at 0.05 $\mu\text{g/ml}$ and it was revealed that the drug had more potent antimicrobial activities than CEZ, dibekacin (DKB) or amikacin (AMK).

The peak of distribution of MICs against *Klebsiella pneumoniae* was at 0.025 $\mu\text{g/ml}$ or less, and the growth of 27 of 29 strains tested was inhibited by the drug at the concentrations of 0.39 $\mu\text{g/ml}$ or less.

Against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* the peak of distribution of MICs of the drug was at 25 $\mu\text{g/ml}$ and this value was 3 fold higher and 4 fold lower than those of AMK and SBPC respectively.

The pattern of distribution of MICs of the drug against *Acinetobacter calcoaceticus* was quite similar to that against *Pseudomonas aeruginosa*.

To make an evaluation of clinical efficacy, one or two grams of the drug was given to 11 patients by intravenous drip infusion. Three patients, i. e. each one of fever of unknown origin, of pulmonary tuberculosis and of lung cancer alone, were omitted and evaluation was made on the remaining 8 patients with respiratory tract infections. In a patient response was excellent. A good response was obtained in 6 patients but in a patient response was poor.

In 2 patients among 11 patients treated with the drug, transient elevation of serum GOT and GPT was observed, and in one of them decrease in the number of WBC and platelets was also seen. All these abnormal values returned to normal levels soon after cessation of the administration of the drug.